

Apokrynowy rak piersi w materiale Centrum Onkologii w Krakowie. Cechy kliniczne i wyniki leczenia chorych w latach 1952-2002

Apocrine breast cancer in the material from Cancer Centre in Krakow. Clinical features and treatment results in patients treated between 1952 and 2002

Beata Sas-Korczyńska¹, Jerzy Mituś², Andrzej Stelmach², Janusz Ryś³, Dariusz Martynów¹

¹ Klinika Onkologii – Oddział Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii, Instytut im Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie, Polska

² Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Instytut im Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie, Polska

³ Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii, Instytut im Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie, Polska

Streszczenie

Apokrynowy rak piersi w czystej postaci jest nowotworem rzadko występującym. Stanowi ok. 0,3-4% wszystkich nowotworów złośliwych piersi. Najczęściej rozpoznawany jest u kobiet powyżej 50 roku życia.

Cel pracy: Przedstawienie charakterystyki klinicznej i wyników leczenia 53 chorych na apokrynowego raka piersi leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie w latach 1952 do 2002.

Materiał i metody: W prezentowanej grupie chorych u 37 (69,8%) apokrynowy rak piersi rozpoznano w stopniu I i II, a u pozostałych 16 chorych (30,2%) – stopniu III zaawansowania według TNM. Obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy stwierdzono u 27 chorych (50,9%). U wszystkich chorych podstawową metodą leczenia była chirurgia: mastektomia (49 chorych -92,5%) albo leczenie oszczędzające pierś (4 chorych – 75%). Radioterapia zastosowana była u 16 chorych (30,2%), adiuwantową chemioterapię otrzymało 20 chorych (37,7%), a hormonoterapię tamoksifenem 26 chorych (49,1%).

Wyniki: Okres obserwacji w prezentowanej grupie chorych wynosił maksymalnie 207 miesięcy. Odsetki 10-letnich przeżyć wynosiły: 75,9% (całkowite), 58,1% (przeżycie bez objawów nowotworu). Wykazano, że obecność przerzutów w węzłach chłonnych jest istotnym czynnikiem w odniesieniu do przeżycia bez objawów nowotworu. W okresie obserwacji u 7 chorych stwierdzono rozwój wznowy miejscowej, a u 16 chorych rozwój przerzutów odległych. U 5 chorych stwierdzono rozwój drugich pierwotnych nowotworów.

Wnioski: Prezentowane wyniki wskazują, że rak apokrynowy jest nowotworem o rokowaniu podobnym do naciekającego raka przewodowego.

Słowa kluczowe: **apokrynowy rak piersi / przerzuty do węzłów chłonnych /
czynniki prognostyczne / drugie pierwotne nowotwory /**

Adres do korespondencji:

Beata Sas-Korczyńska
Klinika Onkologii – Oddział Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej,
Centrum Onkologii, Instytut im Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie
31-115 Kraków, ul. Garncarska 11, Polska
tel.: 12 422 99 00 wew. 363, fax: 12 422 66 80
e-mai: z5korczy@cyf-kr.edu.pl

Otrzymano: **23.05.2013**
Zaakceptowano do druku: **30.09.2013**

Beata Sas-Korczyńska, et al. Apokrynowy rak piersi w materiale Centrum Onkologii w Krakowie. Cechy kliniczne i wyniki leczenia chorych w latach 1952-2002.

Abstract

Apocrine breast cancer is a rare type of neoplasm and accounts for approximately 0.3-4% of all breast cancers. It most frequently diagnosed in women over the age of 50.

Objectives: *The purpose of the study was to present the clinical characteristics and treatment outcomes of 53 patients treated from apocrine breast cancer at the Oncology Center in Kraków between 1955 and 2002.*

Material and Methods: *Stage I or II carcinomas were found in 37 patients (69.8%) of the study group and 16 patients (30.2%) were classified as stage III. Node metastases were observed in 27 patients (50.9%). Surgery constituted the primary method of treatment and was used in all patients. Forty-nine patients underwent mastectomy and 4 underwent breast conserving surgery. Post-operative radiotherapy was given to 16 patients. Chemotherapy and hormonal therapy were also used - in 20 and 26 cases, respectively.*

Results: *The follow-up period in the study group was maximum 207 months. The 10-year survival rates were as follows: 75.9% (overall survival) and 58.1% (disease-free survival). It was shown that positive lymph nodes highly affected symptoms-free free survival. During follow-up, 7 patients developed local recurrence, 16 patients developed distant metastases. Second primary malignancies were found in 5 patients.*

Conclusions: *Our findings confirm good prognosis in patients treated for apocrine breast cancer, similar to invasive ductal carcinoma.*

Key words: **apocrine breast cancer / lymph node involvement / prognostic factors / secondary malignancies /**

Wstęp

Apokrynowy rak piersi jest nowotworem, którego komórki posiadają cechy różnicowania apokrynowego. Takie różnicowanie może być obecne ogniskowo w naciekających rakach bez określonego typu, w wybranych typach nowotworów piersi (cewkowy, zrazikowy, brodawkowy, rdzeniasty) oraz w zrazikowym i przewodowym raku *in situ*. W komórkach raka apokrynowego zwraca uwagę wydłużone jądro komórkowe z dominującym jąderkiem, a wewnątrz cytoplazmy obecne są lipidy. Zazwyczaj brak jest obecności receptorów estrogenowych i progesteronowych. W przypadku raka apokrynowego charakterystyczne jest występowanie nadekspresji izoformy receptora estrogenowego (ER-alfa26) oraz obecność receptorów androgenowych. Stosunkowo często obecna jest nadekspresja receptora HER2 [1, 2, 3, 4].

Apokrynowy rak piersi w czystej postaci jest nowotworem rzadko występującym. Stanowi ok. 0,3-4% wszystkich nowotworów złośliwych piersi [5, 6, 7].

Nowotwór ten najczęściej rozpoznawany jest u kobiet powyżej 50 roku życia [6, 8, 9, 10].

Przebieg kliniczny przypomina naciekającego raka przewodowego. Również metody leczenia nie różnią się od stosowanych w innych typach raka piersi.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie charakterystyki klinicznej i wyników leczenia w grupie chorych na apokrynowego raka piersi leczonych w okresie 50 lat w Centrum Onkologii w Krakowie.

Materiał i metody

W okresie od 1952 do 2002 roku w Centrum Onkologii w Krakowie 53 chore były leczone z powodu apokrynowego raka piersi. Stanowiły one 0,4% wszystkich chorych (tj. 13571) leczonych w tym okresie z powodu raka piersi.

W tabeli I przedstawiono kliniczną charakterystykę omawianej grupy chorych. Wiek chorych wahał się od 31 do 79 lat i wynosił średnio 55 lat (mediana 52 lata). U 12 chorych (22,6%) nowotwór był rozpoznany w czasie diagnostyki profilaktycznej. U pozostałych 41 chorych czas trwania objawów (obecność guza w piersi) wahał się od 1 do 72 miesięcy (mediana: 5 miesięcy). Guz w piersi najczęściej (u 24 chorych – 45,3%) zlokalizowany był w kwadrancie górnym zewnętrznym piersi.

W czasie 50 lat kryteria diagnostyczne i stosowane metody leczenia zmieniały się. Na potrzeby pracy przyjęto te kryteria, na podstawie których chore były kwalifikowane do leczenia.

U zdecydowanej większości chorych (37 chorych – 69,8%) stwierdzono niezaawansowanego raka piersi (stopień I i II wg TNM). Pozostałych 16 chorych (30,2%) było w III stopniu zaawansowania nowotworu.

Na rysunku 1 przedstawiono stan węzłów chłonnych w omawianej grupie chorych.

Badanie histopatologiczne u 27 chorych (50,9%) wykazało obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy. U 9 chorych liczba węzłów pN+ wynosiła 1-3, a u 18 chorych przerzuty obecne były w 4 lub większej liczbie węzłów chłonnych.

W tabeli II zestawiono dane dotyczące leczenia zastosowanego u 53 chorych na apokrynowego raka piersi.

U wszystkich chorych pierwotnym leczeniem był zabieg chirurgiczny. U 49 chorych (92,5%) wykonano mastektomię sposobem Patey'a (39 chorych – 80%) lub Halsted'a (10 chorych – 20%). U pozostałych 4 chorych (7,5%) zastosowano leczenie oszczędzające pierś (wycięcie guza i limfangiektomię pachową).

W leczeniu adiuwantowym stosowano radioterapię, chemioterapię oraz hormonoterapię.

Radioterapię zastosowano u 16 chorych (30,2%). Wskazaniem do jej zastosowania przede wszystkim była obecność przerzutów w węzłach chłonnych. Ponadto była to składowa leczenia oszczędzającego. Rodzaj użytych wiązek, techniki oraz dawki w radioterapii zależne były od okresu leczenia chorych.

Beata Sas-Korczyńska, et al. Apokrynowy rak piersi w materiale Centrum Onkologii w Krakowie. Cechy kliniczne i wyniki leczenia chorych w latach 1952-2002.

Leczenie systemowe tj. chemioterapię i/ albo hormonoterapię stosowano od 80-90 lat ubiegłego wieku. Adiuwantową chemioterapię otrzymało 20 chorych (37,7%). Wskazaniem do takiego postępowania była potwierdzona badaniem mikroskopowym obecność przerzutów w węzłach chłonnych. W hormonoterapii u 26 chorych (49,1%) stosowano tamoksyfen.

W trakcie obserwacji po leczeniu u 11 chorych (20,8%) stwierdzono znacznego stopnia (G3) obrzęk kończyny górnej po operowanej stronie. W tej podgrupie u wszystkich chorych po leczeniu operacyjnym przeprowadzono uzupełniającą radioterapię.

Przedstawiono losy chorych po zastosowanym leczeniu raka piersi. Oceniono wystąpienie powikłań oraz niepowodzeń po leczeniu. Uwzględniono również zachorowania na inne pierwotne nowotwory.

Za kryterium oceny wyników przyjęto 10-letnie odsetki przeżycia całkowitego i bez objawów nowotworu. W tym celu zastosowano metodę Kaplana-Meiera.

Wyniki

W całej grupie okres obserwacji wynosił do 207 miesięcy (mediana: 99 miesięcy). Oszacowane 10-letnie odsetki przeżycia wynosiły: całkowite – 75,9%, bez objawów nowotworu – 58,1%.

Na rysunku 2 przedstawiono krzywą przeżycia bez objawów raka piersi, a na rysunku 3 krzywe przeżycia bez objawów raka piersi w zależności od stanu węzłów chłonnych.

Stwierdzono, że obecność przerzutów w węzłach chłonnych istotnie wpływa na pogorszenie wyników w odniesieniu do przeżycia bez objawów nowotworu. 10-letnie odsetki wynoszą: 78,7% w przypadku braku przerzutów oraz 36,4% gdy węzły są zajęte przez przerzuty. Różnica ta była statystycznie istotna ($p=0,01865$, test log rank).

W okresie obserwacji u niektórych chorych doszło do rozwoju niepowodzeń. W tabeli 3 zestawiono przyczyny niepowodzeń.

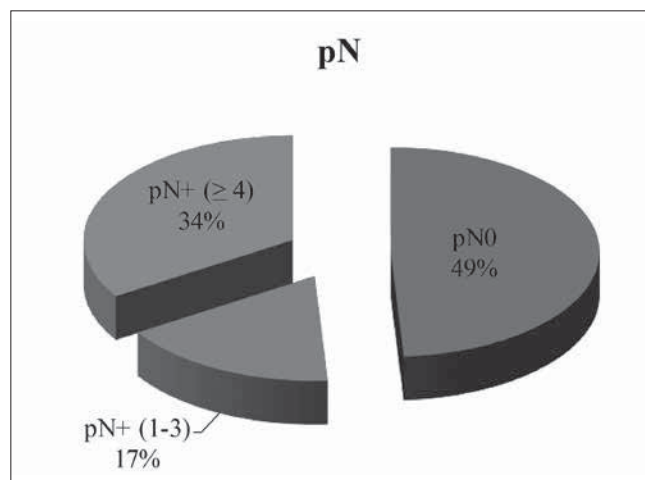
U 7 chorych (13,2%) stwierdzono rozwój wznowy miejscowej. Nastąpiło to w czasie od 3 do 137 miesięcy (mediana: 23 miesiące).

Przerzuty odległe stwierdzono u 16 chorych (30,2%) w czasie 7-103 miesięcy (mediana 30 miesięcy). Najczęstszą ich lokalizacją były płuca (8 chorych), kości (4 chore) oraz odległe węzły chłonne (4 chore). Zaznaczyć należy, że u niektórych chorych przerzuty rozwinęły się w kilku lokalizacjach. U tych chorych rozsiew nowotworu był przyczyną zgonu.

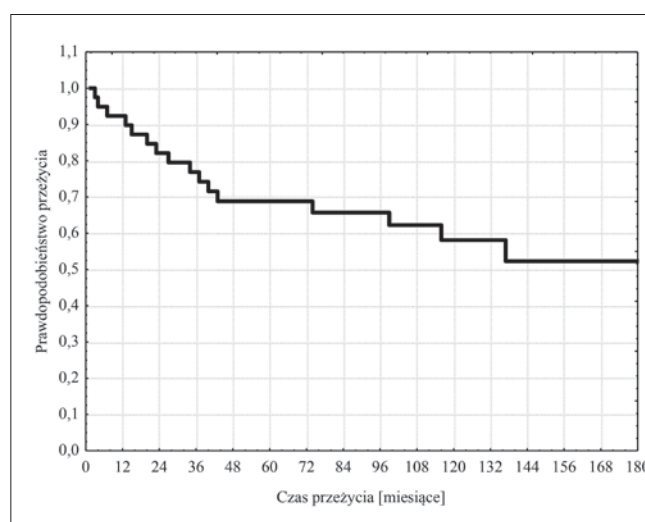
U 5 chorych (9,4%) stwierdzono zachorowanie na inne nowotwory. Przed zachorowaniem na raka piersi dwie chore były leczone z powodu raka skóry oraz raka szyjki macicy. Natomiast w okresie obserwacji po leczeniu u 3 chorych rozpoznano rozwój innych pierwotnych nowotworów: przewodowego raka drugiej piersi, raka trzonu macicy oraz raka odbytnicy. Nowotwory te rozwinęły się w czasie 30-110 miesięcy (mediana: 70 miesięcy) po przeprowadzeniu leczenia z powodu apokrynowego raka piersi.

Dyskusja

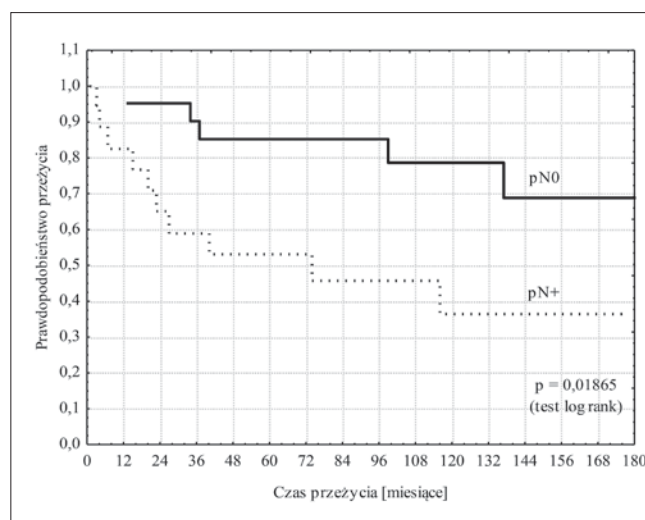
Prezentowane chore na apokrynowego raka piersi stanowiły 0,4% wszystkich chorych leczonych z powodu raka piersi w tym okresie (tj w latach 1952-2002) w Centrum Onkologii w Krakowie. Nowotwór ten zaliczany jest do rzadkich typów raka piersi, najczęściej rozpoznawany jest u starszych kobiet. W prezentowanym materiale średnia wieku wynosiła 55 lat.



Rycina 1. Stan węzłów chłonnych u 53 chorych na apokrynowego raka piersi.



Rycina 2. Krzywa przeżycia bez objawów raka piersi.



Rycina 3. Krzywe przeżycia bez objawów raka piersi w zależności od stanu węzłów chłonnych.

Beata Sas-Korczyńska, et al. *Apokrynowy rak piersi w materiale Centrum Onkologii w Krakowie. Cechy kliniczne i wyniki leczenia chorych w latach 1952-2002.***Tabela I.** Charakterystyka kliniczna 53 chorych na apokrynowego raka piersi leczonych w okresie 1952-2002 w Centrum Onkologii w Krakowie.

Czynnik kliniczny		Liczba chorych	%
lokalizacja guza pierwotnego w piersi:			
	kwadrant górny zewnętrzny	24	45,3
	pogranicze kwadrantów górnych	10	18,9
	kwadrant górny wewnętrzny	6	11,3
	pozostałe kwadranty	11	20,8
stopień zaawansowania (TNM):			
	I	7	13,2
	II	30	56,6
	III	16	30,2
stan węzłów chłonnych (pN):			
	pN0	26	49,1
	pN+	27	50,9
	1-3	9	17,0
	≥ 4	18	34,0

Tabela II. Metody leczenia stosowane u 53 chorych na apokrynowego raka piersi leczonych w okresie 1952-2002 w Centrum Onkologii w Krakowie.

Metody leczenia		Liczba chorych	%
chirurgia		53	100,0
	mastektomia	49	92,5
	sposobem Patey'a	39	74,0
	sposobem Halsted'a	10	18,5
	zabieg oszczędzający pierś	4	7,5
radioterapia		16	30,2
chemioterapia		20	37,7
hormonoterapia		26	49,1

Tabela III. Niepowodzenia po leczeniu u 53 chorych na apokrynowego raka piersi leczonych w okresie 1952-2002 w Centrum Onkologii w Krakowie.

Niepowodzenia		Liczba chorych	%
wznowa miejscowa		7	13,2
przerzuty odległe		16	30,2
	płuca	8	15,1
	kości	4	7,6
	węzły chłonne (odległe)	4	7,6
	wątroba	1	1,9
	mózg	1	1,9

Tabela IV. Częstość wykrywania w czasie mammografii skriningowej oraz częstość wykonywania zabiegów oszczędzających w leczeniu apokrynowego raka piersi w materiale Centrum Onkologii w Krakowie w okresie: 1952-2010.

Liczba chorych	Okres leczenia chorych		
	1952–2002 (aktualna publikacja)	200–2010	Razem 1952–2010
apokrynowy rak piersi	53	29	82
rozpoznanie w czasie mammografii skriningowej	12 (22,6%)	8 (27,6%)	20 (24,4%)
wykonanie zabiegów oszczędzających	4 (7,5%)	10 (34,5%)	14 (17%)

Beata Sas-Korczyńska, et al. Apokrynowy rak piersi w materiale Centrum Onkologii w Krakowie. Cechy kliniczne i wyniki leczenia chorych w latach 1952-2002.

Uzyskane wyniki leczenia ocenione jako odsetki 10-letnich przeżyć całkowitego i bez objawów nowotworu, które odpowiednio wynosiły 75,9% i 58,1%, są porównywalne z przedstawianymi w piśmiennictwie przez innych autorów [6, 8]. Autorzy tych publikacji zwracają uwagę, że rokowanie u chorych na apokrynowego raka piersi jest porównywalne z obserwowanym w przypadku naciekającego raka [8]. Podobny jest również obraz objawów klinicznych i mammograficznych [10].

Za agresywny przebieg kliniczny tego nowotworu odpowiedzialna jest autokrynną synteza androgenów. Jej biochemicznym wykładnikiem jest obecność w około 60% raków apokrynowych enzymu 5alfa-reduktazy [8, 11]. Enzym ten katalizuje przekształcenie testosteronu w aktywny biologicznie androgen [12]. Farmer i wsp. wprowadzili określenie „zwiększonej sygnalizacji androgenowej w rakach apokrynowych [13]. Według danych publikowanych rak apokrynowy najczęściej (u 92-96% chorych) rozpoznawany jest w stopniu T1-2, a przerzuty do węzłów chłonnych obecne są u ponad 45% chorych [6, 8, 10].

Obserwacje własne różnią się od opisanych powyżej. Niski stopień zaawansowania guza w piersi (T1-2) stwierdzono u 70% chorych. Natomiast przerzuty w węzłach chłonnych obecne były u 50,9% chorych. Liczba zajętych węzłów chłonnych była powyżej 4. Wykazano, że obecność przerzutów w węzłach chłonnych istotnie wpływa na wyniki leczenia. Odsetki 10-letniego przeżycia bez objawów nowotworu wynoszą 78,7% w przypadku braku przerzutów oraz 36,4% gdy stwierdzona jest obecność tej cechy klinicznej.

Te różnice w wyjściowym zaawansowaniu raka piersi w materiale własnym i danymi z piśmiennictwa prawdopodobnie są skutkiem różnic w udziale mammografii skriningowej w diagnostyce raka piersi wynikających z 50-letniego okresu, z którego pochodzi omawiana grupa chorych. W tym czasie zmieniały się metody diagnostyczne oraz terapeutyczne, szczególnie jeśli chodzi o udział zabiegów oszczędzających. Potwierdzają to obserwacje u chorych na apokrynowego raka piersi leczonych w Centrum Onkologii w latach 1952 – 2010 zebrane w tabeli 4. W okresie do 2002 roku udział skriningowej mammografii w diagnostyce dotyczył 2,6% chorych. W późniejszym okresie tj. w latach 2003-2010 raka piersi rozpoznano w czasie skriningu u 27,6% chorych. Podobna obserwacja dotyczy odsetka przeprowadzanych zabiegów oszczędzających. W omawianej grupie zabiegi te stanowiły zaledwie 7,5% chorych. W późniejszym okresie ich odsetek był zdecydowanie wyższy i wynosił 34,5%.

Należy zwrócić uwagę, że udział chorych w skriningowej mammografii w dużym stopniu zależy od świadomości i wiedzy kobiet na temat badań profilaktycznych [14].

Podstawową metodą leczenia raka piersi jest chirurgia. W wybranych przypadkach, gdy istnieją wskazania, stosowane jest również leczenie uzupełniające. Według piśmiennictwa radioterapia stosowana jest u 76-86% chorych, a chemioterapia u 23-88% chorych [6, 8, 10].

W prezentowanej grupie, po leczeniu operacyjnym u 30,2% chorych przeprowadzono radioterapię a chemioterapia zastosowana była u 37,7% chorych. Po zastosowanym leczeniu u 13,2% chorych stwierdzono rozwój wznowy miejscowej, u 30,2% doszło do rozwoju przerzutów odległych. Zachorowania na drugie nowotwory stwierdzono u 3 chorych, w tym na raka drugiej piersi u 1 chorej. Odmienne są obserwacje Dellapasqua i wsp. [8]. Autorzy ci, analizując grupę 44 chorych na czystą postać apokry-

nowego raka piersi, zaobserwowali rozwój wznowy miejscowej u 2,6% chorych, przerzuty odległe u 3,3% oraz zachorowanie na raka drugiej piersi u 1,4% chorych.

Wnioski

Obserwacje własne i dane z piśmiennictwa wskazują, że rak apokrynowy jest nowotworem o rokowaniu podobnym do naciekającego raka przewodowego.

Oświadczenie autorów:

1. Beata Sas-Korczyńska – autor koncepcji i założeń pracy, zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa - autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Jerzy Mituś – współautor tekstu pracy, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
3. Andrzej Stelmach – autor założeń pracy, analizy i interpretacji wyników, przygotowanie, korekta i aktualizacja literatury.
4. Janusz Ryś – zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu.
5. Dariusz Martynów – zebranie materiału, analiza i interpretacja wyników, przygotowanie i aktualizacja literatury.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, [et al.]. WHO Classification of tumours of the breast. W: World Health Organization Classification of Tumours, 4th ed International Agency for Research on Cancer: Lyon. 2012.
2. Masuda S. Breast cancer pathology: Impact of molecular taxonomy on morphological taxonomy. *Pathol Intern.* 2012, 62, 295-302.
3. Iggo RD. New insights into the role of androgen and oestrogen receptors in molecular apocrine breast tumours. *Breast Cancer Res.* 2011, 13, 318.
4. Cha YJ, Jung WH, Koo JS. The clinicopathologic features of molecular apocrine breast cancer. *Korean J Pathol.* 2012, 46, 169-176.
5. Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol.* 1990, 94, 371-377.
6. Montagna E, Maisonneuve P, Rotmensz N, [et al.]. Heterogeneity of triple-negative breast cancer: histologic subtyping to inform the outcome. *Clin Breast Cancer.* 2013, 13, 31-39.
7. Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, [et al.]. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast.* 2012, 21, 289-295.
8. Dellapasqua S, Maisonneuve P, Viale G, [et al.]. Immunohistochemically defined subtypes and outcome of apocrine breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2012, 13, 95-102.
9. Tsutsumi Y. Apocrine carcinoma as triple-negative breast cancer: novel definition of apocrine-type carcinoma as estrogen/progesterone receptor-negative and androgen receptor-positive invasive ductal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2012, 42, 375-386.
10. Dreyer G, Vandorpe T, Smeets A, [et al.]. Triple negative breast cancer: clinical characteristics in the different histological subtypes. *Breast.* 2013, 22 (5), 761-766.
11. Kasashima S, Kawashima A, Ozaki S, Nakanuma Y. Expression of 5alfa-reductase in apocrine carcinoma of the breast and its correlation with clinicopathological aggressiveness. *Histopathology.* 2012, 60, 51-57.
12. Park S, Koo J, Park HS. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2010, 21, 488-492.
13. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, [et al.]. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene.* 2005, 24, 4660-4671.
14. Najdyhor E, Krajewska-Kulak E, Krajewska-Ferishah K. Wiedza kobiet i mężczyzn na temat profilaktyki raka piersi. *Ginekol Pol.* 2013, 84, 116-125.